

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁶:

A61K 31/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52514

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

21. Oktober 1999 (21.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT99/00093

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. April 1999 (14.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

A 636/98

14. April 1998 (14.04.98)

AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). ELI LILLY GES.MBH [AT/AT]; Barichgasse 40-42, A-1031 Wien (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MARGREITER, Raimund [AT/AT]; Dorfplatz 27, A-6103 Reith b. Seefeld (AT). KONWALINKA, Günther [AT/AT]; Luis-Zuegg-Strasse 2, A-6020 Innsbruck (AT).

(74) Anwälte: SCHWARZ, Albin usw.; Wipplingerstrasse 32/22, A-1010 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, TR, UA, US, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

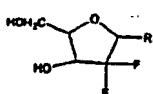
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

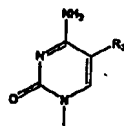
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract

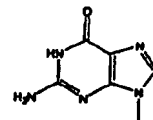
The invention relates to the use of a compound of formula (I), wherein R_1 is a base defined by one of the formulae (II), (III), (IV), (V), and R_2 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, bromine, fluorine, chlorine or iodine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to produce a medicament for immunosuppressive therapy of the human or animal body.



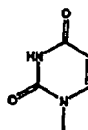
(I)



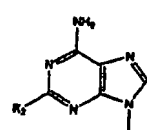
(II)



(III)



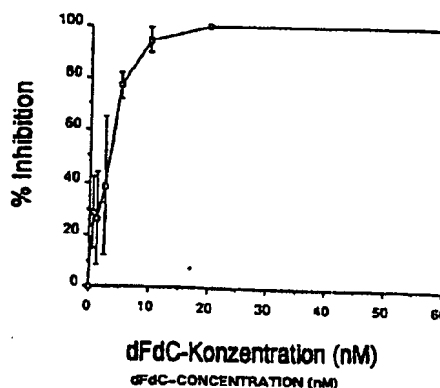
(IV)



(V)

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin R_1 eine durch eine der Formeln (II), (III), (IV), (V), definierte Base ist und R_2 Wasserstoff, C_1-C_4 Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immun-suppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Arzneimitteltherapie und stellt die neue Verwendung von 2',2'-Difluornucleosiden zur Herstellung von Zusammensetzungen zur immunsuppressiven Therapie und neue pharmazeutische Zusammensetzungen und Produkte zur Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers zur Verfügung.

Stand der Technik

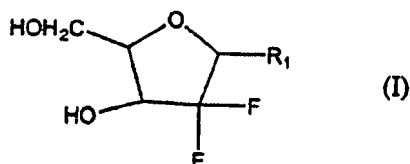
Die Unterdrückung der Reaktivität des Immunsystems durch immunsuppressive Therapie ist von großer medizinischer Bedeutung bei der Verhütung der Abstoßung allogener Transplantate bei Transplantationspatienten und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Im Laufe der vergangenen Jahre ist eine beschränkte Zahl neuer Medikamente, welche zur Anwendung in der immunsuppressiven Therapie geeignet sind, wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab und Rapamycin, entwickelt worden.

Nach wie vor besteht ein dringender Bedarf, wirksamere und besser verträgliche Methoden zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und für die Verhütung der Abstoßung allogener Transplantate bei Transplantationspatienten zu entwickeln. Die vorliegende Erfindung ist daher bestrebt, neue pharmazeutische Zusammensetzungen und Produkte zur Verwendung in diesem Therapiegebiet bereitzustellen.

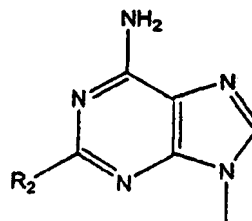
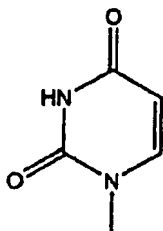
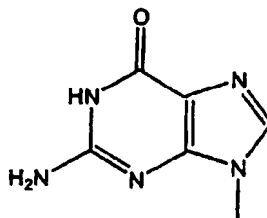
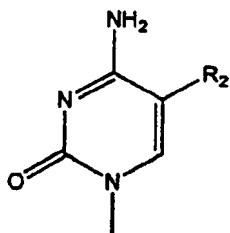
Es ist gezeigt worden, daß 2',2'-Difluornucleoside in vitro antivirale Wirkungen (US-Patent 4,808,614) und in Krebs-Standardscreeningtests onkolytische Aktivität entfalten (US Patent 5,464,826). Von diesen Verbindungen ist das 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin (Gemcitabin, dFdC) hinsichtlich seiner onkolytischen Aktivität umfassend untersucht worden (Kaye, *J. Clin. Oncol.* 12, 1527 (1994)). Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studien erhielt Gemcitabinhydrochlorid in über 50 Staaten die behördliche Zulassung zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und/oder Pankreaskarzinom. Weitere Studien zur Behandlung von Mamma-, Blasen- und Ovarialkarzinom mit Gemcitabin werden gegenwärtig durchgeführt.

KURZFASSUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin R₁ eine durch eine der Formeln



definierte Base ist und R₂ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung.

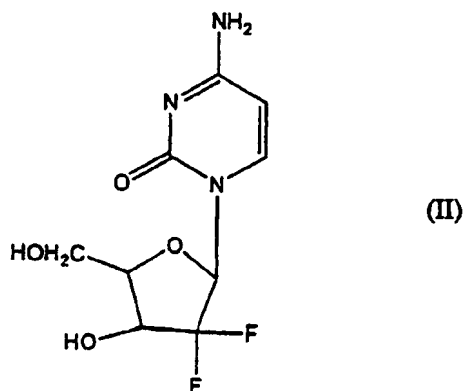
Die vorliegende Erfindung ist ferner auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen bei Menschen und Tieren gerichtet.

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Unterdrückung der Abstoßung von Transplantaten bei Menschen und Tieren, vorzugsweise zur Unterdrückung der Abstoßung von Knochenmarktransplantaten, Herztransplantaten, Hornhauttransplantaten,

Dünndarmtransplantaten, Lebertransplantaten, Lungentransplantaten, Pankreastransplantaten, Nierentransplantaten und Hauttransplantaten zur Verfügung.

Bei einem anderen Aspekt der Erfindung wird die Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands verwendet, welche(r) ausgewählt ist aus: Rosacea, Acrodermatitis continua, Aktinisches Retikuloid, AIDS, Alopezie, Alport-Syndrom, amyotrophische Lateralsklerose, Stomatitis aphthosa, Pure red cell aplasia, aplastische Anämie, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmun-Enteropathie, Behcet-Krankheit, bullöses Erythema exsudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Biliäre Zirrhose, Cornea-Schmelzsyndrom (engl.: corneal melting syndrome), Crohn-Krankheit, Dermatitis herpetiformis, Dermatomyositis, Diabetes mellitus, Duchenne-Form der Muskelatrophie, Ekzem, Epidermolysis bullosa, Erythema nodosum leprosum, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Felty-Syndrom, Granuloma anulare, Grave-Ophthalmopathie, hämolytische Anämie, Hämphilie, Hepatitis, Ichthyosis, entzündliche Erkrankung des Darms (engl.: inflammatory bowel disease), interstitielle Cystitis, interstitielle Lungenkrankheit, Keratokonjunktivitis, Histiozytose der Langerhans-Zellen, T-Zell-Leukämien, B-Zell-Leukämien, Lymphome, Lichen planus, Makrophagenaktivierungssyndrom, Mooren-Ulcus, Morphaea, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Pustulosis palmaris et plantaris, Pemphigus, persistierende Photosensibilität, Pityriasis rubra pilaris, Polymyositis, Psoriasis, Arthritis psoriatica, Lungenfibrose, Pyoderma gangraenosum, retikuläre erythematöse Mucinosi, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Skleritis, Sklerodermie, serpiginöse Choroiditis, Sjogren-Syndrom, Sprue, Sweet-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Thrombozytopenie, Epidermolysis acuta toxica, Colitis ulcerosa, Uveitis, Weber-Christian-Krankheit, arzneimittelinduzierte Weber-Christian-Pannikulitis, Wegener-Klinger-Granulomatose.

Vorzugsweise wird 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Verbindung für obige Verwendungen eingesetzt. Vorzugsweise ist das eingesetzte, pharmazeutisch anwendbare Salz das Hydrochlorid.

Die vorliegende Erfindung ist auch auf die Verwendung von Gemcitabinhydrochlorid in Kombination mit einem oder mehreren von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) gerichtet.

Pharmazeutische Zusammensetzungen in Dosiseinheitsform, welche von 1 bis 10 mg Gemcitabinhydrochlorid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfassen, werden als ein weiterer Aspekt der Erfindung bereitgestellt.

Die vorliegende Erfindung stellt weiters pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, welche eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfassen.

Pharmazeutische Produkte, welche eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verwendung zur Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers enthalten, werden als noch ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt.

Vorzugsweise wird 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Verbindung für die pharmazeutischen Zusammensetzungen und pharmazeutischen Produkte der vorliegenden Erfindung eingesetzt. Vorzugsweise ist das eingesetzte, pharmazeutisch anwendbare Salz das Hydrochlorid.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die bei der vorliegenden Erfindung eingesetzten Verbindungen der Formel I (2',2'-Difluornucleoside) werden vorzugsweise durch Umsetzen eines D-Glyceraldehydketonids mit einem C₁-C₄ Alkylbromdifluoracetat zur Bildung eines Alkyl-3-dioxolanyl-2,2-difluor-3-hydroxypropionats hergestellt. Das Hydroxypropionat wird dann zu einem Lacton hydrolysiert, welches geschützt und reduziert wird, um ein 2-Desoxy-2,2-difluorribose- oder -xylose-Derivat zu ergeben. Die Hydroxygruppe dieser Verbindung wird mit einer austretenden Gruppe versehen, und das resultierende Kohlenhydrat wird mit einer geeigneten Base gekoppelt. Das resultierende geschützte Nucleosid wird schließlich entschützt, um eine Verbindung zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung zu liefern. Einzelheiten eines Verfahrens zur Herstellung solcher Verbindungen zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung sind im US-Patent 5,464,826 beschrieben, welches hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist.

Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin and Corticosteroide sind kommerziell erhältlich.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Produkte der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Formulierungen, welche den Wirkstoff (Verbindung der Formel I) und einen pharmazeutischen Träger, Streckmittel oder Vehikel dafür umfassen. Die Formulierung der Zusammensetzungen und Produkte ist konventionell und folgt den üblichen Praktiken pharmazeutischer Chemiker.

Der Wirkstoff wird in der Formulierung im Bereich von 1 Gew.-% bis 90 Gew.-% enthalten sein. Der Wirkstoff wird üblicherweise mit einem Träger vermischt sein oder durch einen Träger verdünnt sein oder in einem Träger, welcher in Form einer Kapsel, eines Sachets, Papiers oder eines anderen Behältnisses vorliegen kann, eingeschlossen sein. Wenn der Träger als Streckmittel dient, kann er ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, welches als Vehikel, Arzneistoffträger oder Medium für den Wirkstoff fungiert. Die Zusammensetzungen und Produkte können daher in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Pastillen, Sachets, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirups, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Salben, welche beispielsweise bis zu 10 Gew.-% des Wirkstoffes enthalten, Weich- und Hartgelatine kapseln, Suppositorien, sterilen injizierbaren Lösungen und sterilen abgepackten Pulvern vorliegen.

Einige Beispiele für geeignete Träger, Vehikel und Streckmittel sind beispielsweise Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Gummiarabikum, Calcium-phosphat, Alginate, Tragant, Gelatine, Calciumsilicat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinyl-pyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talk, Magnesiumstearat und Mineralöl. Die Formulierungen können zusätzlich Gleitmittel, Benetzungsmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsmittel, Süßstoffe oder Aromastoffe einschließen. Die Zusammensetzungen und Produkte der Erfindung können durch Anwendung bekannter Methoden so formuliert werden, daß sie eine rasche oder Depot-Freisetzung des Wirkstoffes nach Verabreichung an den Patienten oder das Tier bereitstellen.

Die Zusammensetzungen und Produkte werden vorzugsweise in einer Dosiseinheitsform formuliert, wobei jede Dosis von etwa 0,1 bis etwa 100 mg des Wirkstoffes enthält. Der Begriff "Dosiseinheitsform" bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, welche als Dosiseinheiten für Menschen und andere Säugetiere geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff, welche daraufhin berechnet ist, die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzurufen, in Verbindung mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger enthält.

Wenn der Wirkstoff Gemcitabinhydrochlorid ist, reicht die Dosiseinheit vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 25 mg und stärker bevorzugt von etwa 1 mg bis etwa 15 mg. Es ist besonders bevorzugt, daß die Dosiseinheit von Gemcitabinhydrochlorid von etwa 1 bis etwa 10 mg und am meisten bevorzugt von etwa 2 mg bis etwa 5 mg reicht.

Die folgenden Formulierungsbeispiele stellen spezifische pharmazeutische Formulierungen dar, für welche als Wirkstoff teilweise Gemcitabinhydrochlorid eingesetzt wird. Für die Formulierungen kann als Wirkstoff jede Verbindung der Formel I eingesetzt werden. Die Beispiele dienen nur der Veranschaulichung und sollen den Bereich der Erfindung in keiner Weise einschränken.

Formulierung 1

Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung der folgenden Bestandteile hergestellt, wobei "Wirkstoff" eine Verbindung der Formel I ist:

	<u>Menge (mg/Kapsel)</u>
Wirkstoff	25
Getrocknete Stärke	425
Magnesiumstearat	10

Die oben angeführten Bestandteile werden gemischt und in Mengen zu 460 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Formulierung 2

Eine Tablettenformulierung wird unter Verwendung der unten angeführten Bestandteile hergestellt:

	<u>Menge (mg/Tablette)</u>
Wirkstoff	2
Mikrokristalline Cellulose	500
Siliciumdioxid (abgeraucht)	10
Sterarinsäure	8

Die Bestandteile werden vermischt und gepreßt, um Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 520 mg zu bilden

Formulierung 3

Eine Aerosollösung wird hergestellt, welche die folgenden Bestandteile enthält:

	<u>Gewichts-%</u>
Wirkstoff	0.10
Ethanol	29.90
Treibmittel 22 (Chlordifluormethan)	70.00

Der Wirkstoff wird mit Ethanol gemischt, und das Gemisch wird einem Teil des Treibmittels 22 zugesetzt, auf -30°C gekühlt und in eine Abfülleinrichtung überführt. Die erforderliche Menge wird dann in einen Edelstahlbehälter eingebracht und mit dem Rest des Treibmittels verdünnt. Dann werden die Ventileinheiten am Behälter montiert.

Formulierung 4

Tabletten, welche jeweils 5 mg Wirkstoff enthalten, sind wie folgt zusammengesetzt:

Wirkstoff	5 mg
Stärke	75 mg
Mikrokristalline Cellulose	58 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10%ige Lösung in Wasser)	5 mg
Natriumcarboxymethylstärke	5.5 mg
Magnesiumstearat	0.5mg
Talk	1 mg

Der Wirkstoff, Stärke und Cellulose werden durch ein Sieb Nr. 45 mesh U.S. passiert und gründlich vermischt. Die Polyvinylpyrrolidonlösung wird mit den resultierenden Pulvern vermischt, welche dann durch ein Sieb Nr. 14 mesh U.S. passiert werden. Die so produzierten Granula werden bei 50°-60°C getrocknet und durch ein Sieb Nr. 18 mesh U.S. passiert. Dann werden die Natriumcarboxymethylstärke, Magnesiumstearat und Talk, welche vorher durch ein Sieb Nr. 60 mesh U.S. passiert worden sind, den Granula zugesetzt, welche nach dem Mischen in einer Tablettenmaschine verpreßt werden, um Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 150 mg zu ergeben.

Formulierung 5

Kapseln, welche jeweils 0,5 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Wirkstoff	0.5 mg
Stärke	98.5 mg
Mikrokristalline Cellulose	98.5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Der Wirkstoff, Cellulose, Stärke und Magnesiumstearat werden vermischt, durch ein Sieb Nr. 45 mesh U.S. passiert und in Mengen zu 200 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Formulierung 6

Suppositorien, welche jeweils 0,1 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Wirkstoff	0.1 mg
Glyceride gesättigter Fettsäuren auf	2 g

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb Nr. 60 mesh U.S. passiert und in den vorher unter Anwendung der minimal notwendigen Erwärmung geschmolzenen Glyceriden gesättigter Fettsäuren suspendiert. Das Gemisch wird dann in eine Suppositoriumsform mit einer nominellen Kapazität von 2 g gegossen und abkühlen gelassen.

Formulierung 7

Suspensionen, welche jeweils 10 mg Wirkstoff pro 5-ml-Dosis enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Wirkstoff	10 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1.25 ml
Benzoessäurelösung	0.10 ml
Aroma	q.v.
Farbe	q.v.
Gereinigtes Wasser auf	5 ml

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb Nr. 45 mesh U.S. passiert und mit der Natriumcarboxymethylcellulose und Sirup gemischt, um eine glatte Paste zu bilden. Die Benzoessäurelösung, Aroma und Farbe werden mit einem Teil des Wassers verdünnt und unter Rühren zugesetzt. Dann wird ausreichend Wasser zugesetzt, um das benötigte Volumen zu erzielen.

Intravenöse Formulierungen werden wie folgt hergestellt:

Formulierung 8

Gemcitabin-HCl	0.1 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 9

Gemcitabin-HCl	0.5 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 10

Gemcitabin-HCl	1.0 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 11

Gemcitabin-HCl	5 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 12

Gemcitabin-HCl	10 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 13

Gemcitabin-HCl	15 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 14

Gemcitabin-HCl	25 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Die Lösung der oben angeführten Bestandteile wird intravenös mit einer Geschwindigkeit von beispielsweise 1 ml/Minute verabreicht.

Die Zusammensetzungen und Produkte der Erfindung können dem menschlichen oder tierischen Körper auf verschiedenen Wegen, einschließlich des oralen, rektalen, transdermalen, subkutanen, intravenösen, intramuskulären oder intranasalen Wegs, verabreicht werden. Wenn der Wirkstoff Gemcitabinhydrochlorid ist, wird es vorzugsweise über den IV-Weg verabreicht.

Die Tagesdosen werden normalerweise in einem Bereich von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht (KG) - als Einzeldosis oder geteilte Dosen - liegen. Vorzugsweise reichen die Tagesdosen von etwa 0,025 bis etwa 5 mg/kg und am meisten bevorzugt von etwa 0,05 bis 0,25 mg/kg. Es wird jedoch verstanden werden, daß die tatsächlich verabreichte Menge einer Verbindung durch einen Arzt im Lichte der relevanten Begleitumstände, welche den zu behandelnden Zustand, die besondere zu verabreichende Verbindung, den gewählten Verabreichungsweg, das Alter, Gewicht und Ansprechen des einzelnen Patienten und den Schweregrad der Symptome des Patienten einschließen, bestimmt werden wird, und die oben angeführten Dosierungsbereiche sollen daher den Bereich der Erfindung in keiner Weise beschränken.

Die immunsuppressive Wirkung einer repräsentativen Verbindung der Formel I, 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin (Gemcitabin, dFdC), wurde durch die unten beschriebenen in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen gezeigt. Die Verwendung von dFdC stellt lediglich eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung dar, und soll den Bereich der Erfindung in keiner Hinsicht beschränken und auch nicht so ausgelegt werden.

dFdC ist ein Pyrimidinantimetabolit mit antineoplastischer Aktivität gegen eine große Zahl solider Tumoren, einschließlich des metastasierten Pankreaskarzinoms, des nicht-

kleinzelligen Bronchialkarzinoms, des Ovarial- und des Mammakarzinoms (Kaye, *J. Clin. Oncol.* 12, 1527 (1994)). Es ist ein Desoxycytidin-Analog, welches bei Eintritt in die Zelle durch Desoxycytidinkinase schrittweise zum entsprechenden Di- und Triphosphat als Endprodukt phosphoryliert wird (Plunkett et al., *Nucleosides Nucleotides* 8, 775 (1989)). Als Hauptmechanismus wird der Einbau des dFdC-Triphosphates in DNA angenommen, da er die Inhibierung der DNA-Synthese und den Zelltod bewirkt.

Mehrere Phase-I-Studien wurden mit dFdC als Antitumormittel durchgeführt, und die meiste Erfahrung wurde bei Phase-II-Studien mit der wöchentlichen Verabreichung gewonnen (Kaye, *J. Clin. Oncol.* 12, 1527 (1994)). Bei diesem Behandlungsschema wird dFdC über 30 Minuten intravenös einmal pro Woche für 3 Wochen verabreicht, gefolgt von einer einwöchigen Ruhepause. Es wird berichtet, daß diese Art der Verabreichung eine Knochenmarksuppression mit schweren Infektionen (WHO-Grad III/IV) bei weniger als 1% der Patienten hervorruft. Sogar nach wiederholten Verabreichungen von dFdC wurde keine signifikante Reduktion der CD4+- und CD8+-Lymphozytenuntergruppen, d.h. keine signifikante Immunsuppression, gefunden (Dalkeler et al., *Anti-Cancer Drugs* 8, 643 (1997)). Dagegen ist die Behandlung niedrigmaligner Lymphome mit einem Purinanalog wie 2-Chlordesoxyadenosin (Cladribin, 2-CdA) mit einem (Täglich x 5)-Schema mit einer schweren Suppression der CD4+-Lymphozyten für mehr als 12 Monate verbunden (Seymour et al., *Blood* 83, 2906 (1994)).

Phase-I-Studien, bei welchen dFdC mit einem (Täglich x 5)-Schema bei einem Dosierungsniveau von 9 mg/m² untersucht wurde, bewirkten ein signifikantes Ausmaß an nicht-hämatologischer Toxizität, einschließlich sporadischem Fieber und schwerer Hypertonie (O'Rourke et al., *Eur. J. Cancer* 30A, 417 (1994)). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde dieses Schema nicht für eine weitere Evaluierung empfohlen. Messungen der intrazellulären dFdC-Akkumulation nach täglicher Verabreichung niedriger Dosen und deren Effekt auf immunkompetente Zellen sind bisher nicht durchgeführt worden.

Zum Zwecke der vorliegenden Erfindung wurde die immunsuppressive Wirkung von dFdC bewertet, indem der in-vitro-Effekt von dFdC auf Lymphozyten unter Verwendung des Lymphozyten-Koloniewachstumstests und die Wirkung von dFdC in einem Ratten-Herztransplantationsmodell untersucht wurden.

- Wirkung von dFdC auf die Koloniebildung von T-Lymphozyten

dFdC ist kommerziell erhältlich. Es ist bekannt, daß die Interferenz von Arzneimitteln mit dem Koloniebildungsvermögen aktivierter T-Lymphozyten ein akzeptables Instrument ist, um lymphozytotoxische Wirkungen aufzuzeigen (Aye, *Blood* 58, 1043 (1981)). Daher wurden mononukleäre Zellen aus peripherem Blut (PBMC) mit Phytohämagglutinin (PHA) und verschiedenen dFdC-Konzentrationen im von Petzer et al., *Blood* 78, 2583 (1991) beschriebenen Mikroagar-Kultursystem kultiviert. Die PBMC wurden in Iscove-Medium, das 20% fötales Kalbsserum und 0,3% Agar enthielt, suspendiert. Anschließend wurden 250- μ l-Teilmengen dieser Suspension, welche 2×10^5 PBMC enthielten, auf Gewebeskulturplatten mit Vielfachmulden ausplattiert. Der Agar wurde bei Raumtemperatur erstarren gelassen und dann mit 250 μ l Medium, das 0.5% PHA und 0.5% 2-Mercaptoethanol (1×10^{-4} mol/l Endkonzentrationen) enthielt, überlagert. Die Kulturen wurden bei 37°C in einer 5% CO₂ enthaltenden vollbefeuchteten Atmosphäre inkubiert und die Kolonien wurden unter Verwendung eines umgekehrten Mikroskops nach 7 Tagen Inkubation gezählt.

Wie in Fig. 1 gezeigt, wird die PHA-induzierte Lymphozytenproliferation durch dFdC in dosisabhängiger Weise gehemmt, wobei eine 50%ige Hemmung bei einer Konzentration von 3.25 ± 0.9 nmol/l auftritt.

- Wirkungen von dFdC im Ratten-Herztransplantationsmodell

Durch Inzucht erzeugte männliche LEWIS-(LEW)-Ratten und Brown-Norway-(BN)-Ratten mit einem Gewicht von 200-270 g wurden vom "Zentralinstitut für Versuchstierzucht", Hannover, Deutschland, erhalten. Heterotope Herztransplantate wurden unter Verwendung mikrochirurgischer Techniken, wie von Schmid et al., *Eur. Surg. Res.* 30, 61 (1998) beschrieben, durchgeführt. Postoperativ wurde allen Tieren Wasser und Ratten-Standardernährung nach Belieben verabreicht.

dFdC wurde subkutan einmal täglich über 50 aufeinanderfolgende Tage verabreicht, wobei unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff begonnen wurde. Die Tagesdosen (Zahl der Tiere pro Gruppe) betrugen 25 (n=6), 50 (n=5), 75 (n=6), 100 (n=6), 125 (n=6), 150 (n=6), 300 (n=6), 600 (n=2) oder 6000 (n=1) μ g/kg Körpergewicht (KG). Die Kontrollgruppe (n=8) erhielt keine Behandlung.

Die Schlagaktivität der Herztransplantate wurde durch tägliche Palpation bestimmt. Wenn die Herztransplantate zu schlagen aufhörten, wurden die Tiere durch eine Überdosis Äther getötet.

und die Herzen und alle lebenswichtigen Organe für Histologiezwecke entnommen. Multiple Schnitte des linken Ventrikels des Transplantats und jedes nativen Organs wurden mit 4%igem gepufferten Formalin fixiert. In Paraffin eingebettete Proben wurden in 5 µm dicke Schnitte geschnitten und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Die Präparate wurden von einem gegenüber der Studie geblindeten Pathologen beurteilt, und die Abstoßung wurde gemäß den ISHT-Kriterien eingestuft (Billingham et al., *J. Heart Transplant* 9, 587 (1990)).

Die Wirkungen von dFdC im Ratten-Herztransplantationsmodell sind in Tabelle 1 gezeigt. Die Ergebnisse sind als Transplantatüberlebenszeit in Tagen für die verschiedenen dFdC-Dosisgruppen und die Kontrollgruppe, welche keine dFdC-Behandlung erhielt, dargestellt.

Eine dosisabhängige Leukopenie trat bei allen Tieren aller Gruppen auf und war bei Tieren, die weniger als 150 µg/kg dFdC erhalten hatten, reversibel.

Tabelle 1

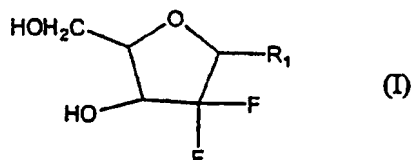
dFdC-Dosis (µg/kg/Tag)	Transplantatüberlebenszeit (Tage)	Transplantatabstoßung
Unbehandelte Kontrollen	7.1	Grad IV
25	7.3	Grad IV
50	9.2	Grad IV
75	15.7	Grad IV
100	152.8	Grad IV
125	144.2	Grad IV
150	41.5	Keine
300	16.0	Keine
600	10.5	Keine
6000	4.0	Keine

Die Ergebnisse der oben dargestellten Studien zeigen erstmals eine bemerkenswerte immunsuppressive Wirksamkeit von dFdC. Die Transplantatüberlebenszeit war bei allen Tieren, welchen zwischen 75 und 600 µg/kg KG des Arzneimittels verabreicht worden war, im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren verlängert. Die längste Überlebenszeit wurde mit 100 bis 125 µg/kg KG erzielt. Mehr als 125 µg/kg KG bewirkten eine Über-Immunsuppression und irreversible Knochenmarktoxizität.

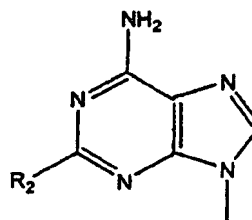
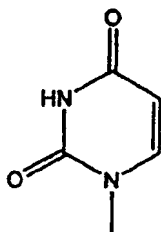
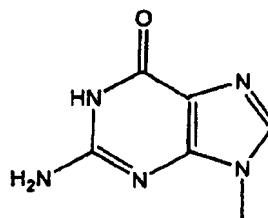
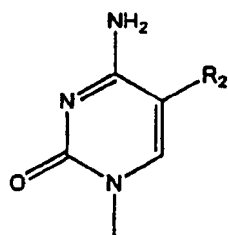
Die durch die oben angeführten Ergebnisse gezeigte wirksame immunsuppressive dFdC-Dosis ist überraschenderweise viel niedriger, als im Hinblick auf die bei der Behandlung maligner Erkrankungen benötigten Dosen des Arzneimittels zu erwarten gewesen wäre.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin R_1 eine durch eine der Formeln



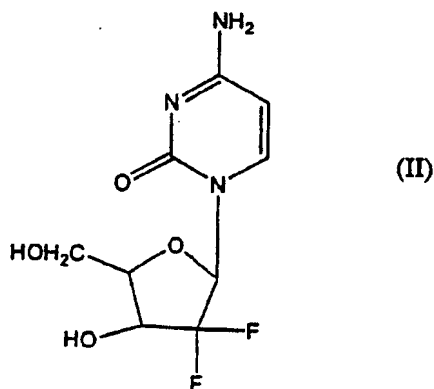
definierte Base ist und R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen bei Menschen und Tieren.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Unterdrückung der Abstoßung von Transplantaten bei Menschen und Tieren.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands, welche(r) ausgewählt ist aus: Rosacea, Acrodermatitis

continua, Aktinisches Retikuloid, AIDS, Alopezie, Alport-Syndrom, amyotrophische Lateralsklerose, Stomatitis aphthosa, Pure red cell aplasia, aplastische Anämie, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmun-Enteropathie, Behcet-Krankheit, bullöses Erythema exsudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Biliäre Zirrhose, Cornea-Schmelzsyndrom (engl.: corneal melting syndrome), Crohn-Krankheit, Dermatitis herpetiformis, Dermatomyositis, Diabetes mellitus, Duchenne-Form der Muskelatrophie, Ekzem, Epidermolysis bullosa, Erythema nodosum leprosum, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Felty-Syndrom, Granuloma anulare, Grave-Ophthalmopathie, hämolytische Anämie, Hämphilie, Hepatitis, Ichthyosis, entzündliche Erkrankung des Darms (engl.: inflammatory bowel disease), interstitielle Cystitis, interstitielle Lungenkrankheit, Keratokonjunktivitis, Histiozytose der Langerhans-Zellen, T-Zell-Leukämien, B-Zell-Leukämien, Lymphome, Lichen planus, Makrophagenaktivierungssyndrom, Mooren-Ulcus, Morphaea, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Pustulosis palmaris et plantaris, Pemphigus, persistierende Photosensibilität, Pityriasis rubra pilaris, Polymyositis, Psoriasis, Arthritis psoriatica, Lungenfibrose, Pyoderma gangraenosum, retikuläre erythematöse Mucinosi, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Skleritis, Sklerodermie, serpiginöse Choroiditis, Sjogren-Syndrom, Sprue, Sweet-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Thrombozytopenie, Epidermolysis acuta toxica, Colitis ulcerosa, Uveitis, Weber-Christian-Krankheit, arzneimittelinduzierte Weber-Christian-Pannikulitis, Wegener-Klinger-Granulomatose.

5. Verwendung gemäß Anspruch 3 zur Unterdrückung der Abstoßung von Knochenmarktransplantaten, Herztransplantaten, Hornhauttransplantaten, Dünndarmtransplantaten, Lebertransplantaten, Lungentransplantaten, Pankreastretransplantaten, Nierentransplantaten und Hauttransplantaten.

6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Gemcitabinhydrochlorid mit einem oder mehreren von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) kombiniert ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung in Dosiseinheitsform, welche von 1 bis 10 mg Gemcitabinhydrochlorid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfaßt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche umfaßt:

- eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
- eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) und
- einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

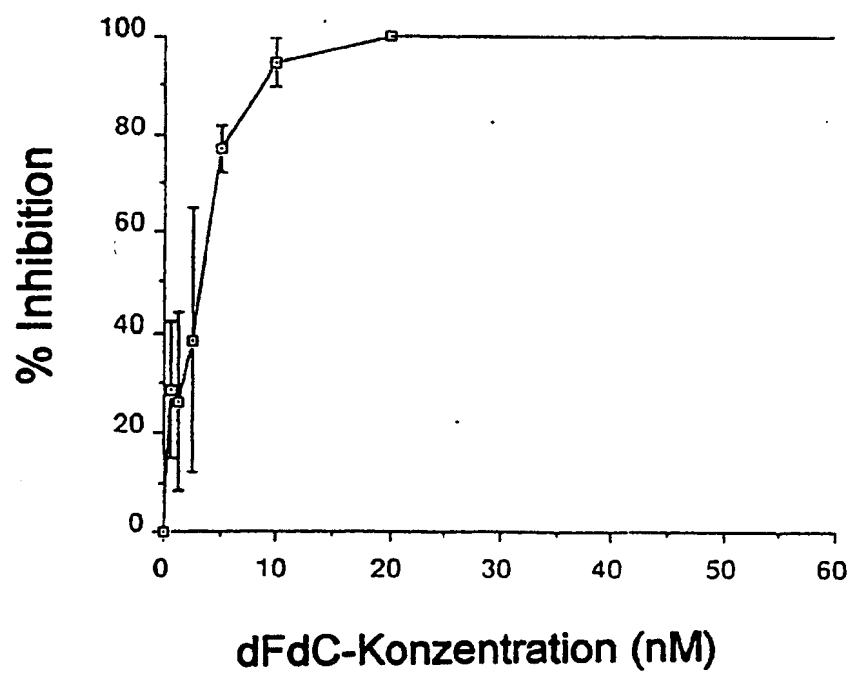
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

13. Pharmazeutisches Produkt, welches eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verwendung bei der Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers enthält.

14. Pharmazeutisches Produkt gemäß Anspruch 13, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.
15. Pharmazeutisches Produkt gemäß Anspruch 14, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

1/1

Fig. 1



PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

A61K 31/70

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/52514**

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

21. Oktober 1999 (21.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/AT99/00093**

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1999 (14.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

A 636/98

14. April 1998 (14.04.98)

AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). ELI LILLY GES.MBH [AT/AT]; Barichgasse 40-42, A-1031 Wien (AT).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MARGREITER, Raimund [AT/AT]; Dorfplatz 27, A-6103 Reith b. Seefeld (AT). KONWALINKA, Günther [AT/AT]; Luis-Zuegg-Strasse 2, A-6020 Innsbruck (AT).**

(74) Anwälte: **SCHWARZ, Albin usw.; Wipplingerstrasse 32/22, A-1010 Wien (AT).**

(81) Bestimmungsstaaten: **AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, TR, UA, US, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:

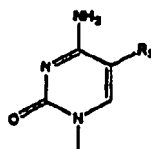
6. Juli 2000 (06.07.00)

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND COMBINATION PREPARATION FOR IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY**

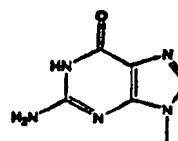
(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG UND KOMBINATIONSPRÄPARATE ZUR IMMUNOSUPPRESSIVEN THERAPIE**



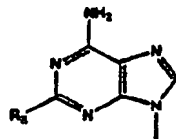
(I)



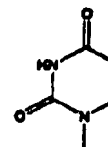
(a)



(b)



(c)



(d)

(57) Abstract

The invention relates to the use of a compound of formula (I), wherein R_1 is a base defined by one of the formulae (a), (b), (c) and (d), and R_2 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, bromine, fluorine, chlorine or iodine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for producing a medicament for immunosuppressive therapy of the human or animal body. The invention also relates to combination preparations with cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolatmofetil, daclizumab, rapamycin and/or one or more corticosteroids

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin R_1 eine durch eine der Formeln (a), (b), (c), oder (d), definierte Base ist und R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung. Weiterhin werden kombinationspräparate mit Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und/oder einem oder mehreren Corticosteroid(en) beansprucht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/AT 99/00093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 345 751 A (MERRELL DOW PHARMA) 13 December 1989 (1989-12-13) abstract page 2, line 1 -page 6, line 23; claims 1-6; table 1 -/-	1, 2, 4, 6, 7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents.

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2000

Date of mailing of the international search report

13.02.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patanstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/AT 99/00093

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BIANCHI ET AL.: "Inhibition of ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible application in AIDS treatment" PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., vol. 91, no. 18, 1994, pages 8403-8407, XP002117871 abstract page 8403, column 1 -column 2, paragraph 4; example 2; table 2 page 8405, column 2, paragraph 3 page 8406, column 2, paragraph 6 -page 8407, column 1</p>	1,4,6,7
P,X	<p>ALVINO ET AL.: "2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In Vitro Effects on Cell-Mediated Immune Response" ANTICANCER RESEARCH, vol. 18, no. 5a, 1998, pages 3597-3602, XP002117872 abstract page 3597, column 1 -column 2, paragraph 4 page 3599, column 1 -page 3601, column 2, paragraph 2</p>	1-7
X	<p>DAIKELER T. ET AL: "The influence of gemcitabine on the CD4/CD8 ratio in patients with solid tumours." ONCOLOGY REPORTS, (1997) 4/3 (561-564).., XP002117873 abstract; table 1 page 562, column 2, paragraph 2 -page 563, column 2, paragraph 4</p>	1-7
X	<p>BORCHMANN P. ET AL: "New drugs in the treatment of Hodgkin's disease." ANNALS OF ONCOLOGY, (1998) 9/SUPPL. 5 (S103-S108).., XP002117874 abstract page 105, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2</p>	1,2,4,6,7
X	<p>CORY ET AL.: "Effects of 2'.2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) on Wild Type and Variant Mouse Leukemia L1210 Cells." ONCOL. RES., vol. 5, no. 2, 1993, pages 59-63, XP002117875 page 60, column 2, paragraph 3 -page 61, column 2, paragraph 1; figure 1; table 1 abstract</p>	1,2,4-7

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11 June 1986 (1986-06-11) page 39, line 25 -page 46, line 14: claims 1-10; examples 1-7; tables 1-3	1,2,4-7
X	VON HOFF D.O. ET AL: "Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: Improvement in symptoms and survival time." BRITISH JOURNAL OF CANCER, (1998) 78/SUPPL. 3 (9-13).., XP002117876 abstract; figure 1; table 1	1,2,4,6, 7
X	BYRD J C ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 25, no. 1, February 1998 (1998-02), pages 65-74, XP002104744 abstract page 70, column 2, paragraph 3 -page 71, column 1, paragraph 1	1,2,4-7
X	MICHAEL M. ET AL: "Clinical experience with gemcitabine in pancreatic carcinoma." ONCOLOGY, (1997) 11/11 (1615-1622).., XP002117877 abstract page 1617, column 3, paragraph 5 -page 1618, column 3, paragraph 5	1,2,4-7
X	GANDHI V. ET AL: "Modulation of arabinosylcytosine metabolism during leukemia therapy." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1995) 370/- (119-124).., XP002117878 page 122, paragraph 4	1,2,4-7
X	GRUNEWALD R ET AL: "Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia." CANCER RESEARCH, (1990 NOV 1) 50 (21) 6823-6.., XP002117879 abstract	1,2,4-7
X	MALAYERI R ET AL: "Delayed anemia and thrombocytopenia after treatment with gemcitabine 'letter!.' JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, (1997 AUG 6) 89 (15) 1164.., XP002117880 page 1164	1,2,4-7
	— -/--	

5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 3 of 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentafuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM., vol. 40, no. 22, 1997, pages 3635-3644, XP002117881 abstract page 3635, column 2, paragraph 2 see scheme 1 figure 1; table 1	1,2,4-7
X	CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER, vol. 33, no. suppl. 1, 1997, pages S27-S30, XP002117882 abstract	1,3
P,X	VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CHEST, vol. 114, no. 6, 1998, pages 1779-1781, XP002117894 page 1779, paragraph 1	10-15
X	EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) abstract page 2, line 15 -page 5, line 54; examples 1-16; tables 1,2 page 13, line 9 -page 16, line 23; claims 1-10	1,2,4
X	EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16 August 1989 (1989-08-16) claims 4,5	1,2,4
X	KOTRA, LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644, XP000867642 abstract page 3635, column 1-2 scheme 2 table 1	1,2,4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIANG, YUEJUN ET. AL.: "SYNTHESIS AND ANTI-HIV ACTIVITIES OF 2'-DEOXY-2',2''-DIFLUORO-BETA-L-RIBOFURANO SYL-PYRIMIDINE AND PURINE NUCLEOSIDES." BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 5, no. 7, 1995, pages 743-748, XP002130446 scheme 2 abstract; table 1	1,2,4
X	HERTEL, L. W. ET AL: "Synthesis, cytotoxicity and metabolism of the 2',2'-difluoro analogs of deoxyadenosine (dFdA) and deoxyguanosine (dFdG)" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1989), VOLUME DATE 1988. 8(5-6), 951-5, XP002130447 scheme 1-2 abstract; figure 1	1,2,4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19 February 1996 (1996-02-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 75742, ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" XP002130448 abstract	1,2,4
X	& ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" SEMIN. ONCOL., vol. 22, no. 4 (suppl. 11), 1995, page 54-60 abstract	1,2,4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19 February 1996 (1996-02-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 75743, GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." XP002130449 abstract	1,2,4
X	& GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." SEMIN. ONCOL., vol. 22, no. 4 (Suppl. 11), 1995, pages 61-67, abstract	1,2,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT 99/00093

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AT 99/00093

Continued from field I.2

Patent claim nos. 1, 4 relate to a disproportionately high number of possible uses, only a small proportion of which are supported by the description within the meaning of PCT Art. 6 and/or are disclosed in the patent application within the meaning of PCT Art.5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the necessary disclosure to the extent that a meaningful search of the entire scope of protection sought seems impossible. The search was therefore focussed on those parts of the patent claims which are supported and disclosed within the meanings above, i.e. those parts relating to the use of the compounds as a medicament for treating lymphomas (lymphocyte proliferation inhibitor) and as an immunosuppressive for transplantations, and for treating the specifically named diseases in claim no. 4; in relation to the general inventive idea.

The applicant is advised that patent claims or parts of patent claims relating to inventions for which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Art. 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in keeping with the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AT 99/00093

1. Claim nos.: 1-5 (in part), 6-9, 10 (in part), 11, 12, 13 (in part), 14, 15

Use of compounds of formula (I), wherein R1 is substituted cytidine or uridine, in conjunction with the treatment of the diseases cited below, and pharmaceutical compositions containing these compounds or their pharmaceutically acceptable salts and one or more compounds selected from the group comprising cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab, rapamycin and one or more corticosteroids, and a pharmaceutically acceptable corresponding support, extender or vehicle.

2. Claim nos: 1-5 (in part) 6-9, 10 (in part), 11, 12, 13 (in part), 14, 15

Use of compounds of formula (I), wherein R1 is substituted adenine or guanosine, in conjunction with the treatment of the diseases cited below, and pharmaceutical compositions containing these compounds or their pharmaceutically acceptable salts and one or more compounds selected from the group comprising cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab, rapamycin and one or more corticosteroids, and a pharmaceutically acceptable corresponding support, extender or vehicle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0345751 A	13-12-1989	JP 2032093 A	01-02-1990
EP 0184365 A	11-06-1986	AT 92499 T	15-08-1993
		AU 581269 B	16-02-1989
		AU 5055585 A	12-06-1986
		CA 1264738 A	23-01-1990
		CN 1020194 B	31-03-1993
		CY 1806 A	08-09-1995
		DE 3587500 A	09-09-1993
		DE 3587500 T	16-12-1993
		DK 549685 A, B,	05-06-1986
		EG 17765 A	30-08-1990
		ES 549547 A	01-08-1987
		GR 852858 A	28-03-1986
		HK 113693 A	29-10-1993
		HU 39188 A, B	28-08-1986
		IE 60328 B	29-06-1994
		IL 77133 A	31-01-1991
		JP 1912674 C	09-03-1995
		JP 6037394 B	18-05-1994
		JP 61148193 A	05-07-1986
		KR 8903426 B	20-09-1989
		KR 8903439 B	21-09-1989
		NZ 214364 A	29-11-1988
		PH 23172 A	19-05-1989
		PT 81559 A, B	01-12-1985
		US 5061793 A	29-10-1991
		US 5464826 A	07-11-1995
		ZA 8509008 A	29-07-1987
EP 0576227 A	29-12-1993	AU 4134793 A	23-12-1993
		BR 9302433 A	11-01-1994
		CA 2098876 A	23-12-1993
		CN 1084178 A	23-03-1994
		CZ 9301232 A	16-03-1994
		FI 932868 A	23-12-1993
		HU 64553 A	28-01-1994
		JP 6056877 A	01-03-1994
		MX 9303709 A	31-05-1994
		NO 932287 A	23-12-1993
		PL 299412 A	27-12-1993
EP 0328345 A	16-08-1989	US 4914028 A	03-04-1990
		CA 1339644 A	27-01-1998
		DE 68922507 D	14-06-1995
		DE 68922507 T	05-10-1995
		ES 2071653 T	01-07-1995
		JP 1246297 A	02-10-1989
		JP 2744454 B	28-04-1998

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPC 6 A61K31/70		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPC 6 A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 345 751 A (MERRELL DOW PHARMA) 13. December 1989 (1989-12-13) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Seite 6, Zeile 23; Ansprüche 1-6; Tabelle 1 --- -/-	1.2,4,6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Kurzes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbereich genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "S" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14 Februar 2000		13.03.00
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde		Bevollmächtigter Bediensteter
European Patent Office, P. B. 5818 Paterstraan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 851 epo nl Fax (+31-70) 340-3016 Telefaxnr.		A. Jakobs Telefonnr.

Formblan PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BIANCHI ET AL.: "Inhibition of ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible application in AIDS treatment"</p> <p>PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., Band 91, no.18, 1994, seite 8403-8407, XP002117871</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 8403, Spalte 1 - Spalte 2, Abschnitt 4; Beispiele 2; Tabelle 2</p> <p>Seite 8405, Spalte 2, Abschnitt 3</p> <p>Seite 8406, Spalte 2, Abschnitt 6 - Seite 8407. Spalte 1</p>	1,4,6,7
P,X	<p>ALVINO ET AL.: "2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In Vitro Effects on Cell-Mediated Immune Response"</p> <p>ANTICANCER RESEARCH, Band 18, no. 5a, 1998, Seiten 3597-3602, XP002117872</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 3597, Spalte 1 - Spalte 2, Abschnitt 4</p> <p>Seite 3599, Spalte 1 - Seite 3601, Spalte 2, Abschnitt 2</p>	1-7
X	<p>DAIKELER T. ET AL: "The influence of gemcitabine on the CD4/CD8 ratio in patients with solid tumours."</p> <p>ONCOLOGY REPORTS, (1997) 4/3 (561-564).., XP002117873</p> <p>Zusammenfassung; Tabelle 1</p> <p>Seite 562, Spalte 2, Abschnitt 2 - Seite 563, Spalte 2, Abschnitt 4</p>	1-7
X	<p>BORCHMANN P. ET AL: "New drugs in the treatment of Hodgkin's disease."</p> <p>ANNALS OF ONCOLOGY, (1998) 9/SUPPL. 5 (S103-S108).., XP002117874</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 105, Spalte 1. Abschnitt 3 - Spalte 2, Abschnitt 2</p>	1,2,4,6,7
X	<p>CORY ET AL.: "Effects of 2'.2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) on Wild Type and Variant Mouse Leukemia L1210 Cells."</p> <p>ONCOL. RES., Band 5. no. 2, 1993, Seiten 59-63, XP002117875</p> <p>Seite 60, Spalte 2, Abschnitt 3 - Seite 61, Spalte 2, Abschnitt 1; Figur 1; Tabelle 1, Zusammenfassung</p>	1,2,4-7

-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11. Juni 1986 (1986-06-11) Seite 39, Zeile 25 - Seite 46, Zeile 14; Ansprüche 1-10; Beispiele 1-7; Tabellen 1-3	1,2,4-7
X	VON HOFF D.D. ET AL: "Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: Improvement in symptoms and survival time." BRITISH JOURNAL OF CANCER, (1998) 78/SUPPL. 3 (9-13)., XP002117876 Zusammenfassung; Figur 1; Tabelle 1	1,2,4,6, 7
X	BYRD J C ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY, Band 25, no. 1, Februar 1998 (1998.02), pages 65-74, XP002104744 abstract Seite 70, Spalte 2, Abschnitt 3 - Seite 71, Spalte 1, Abschnitt 1	1,2,4-7
X	MICHAEL M. ET AL: "Clinical experience with gemcitabine in pancreatic carcinoma." ONCOLOGY, (1997) 11/11 (1615-1622)., XP002117877 Zusammenfassung Seite 1617, Spalte 3, Abschnitt 5 - Seite 1618, Spalte 3, Abschnitt 5	1,2,4-7
X	GANDHI V. ET AL: "Modulation of arabinosylcytosine metabolism during leukemia therapy." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1995) 370/- (119-124)., XP002117878 Seite 122, Abschnitt 4	1,2,4-7
X	GRUNEWALD R ET AL: "Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia." CANCER RESEARCH, (1990 NOV 1) 50 (21) 6823-6., XP002117879 Zusammenfassung	1,2,4-7
X	MALAYERI R ET AL: "Delayed anemia and thrombocytopenia after treatment with gemcitabine 'letter!'" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, (1997 AUG 6) 89 (15) 1164., XP002117880 Seite 1164	1,2,4-7

-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCI/AT 99/00093

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentafuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM., Band 40, no. 22, 1997, Seiten 3635-3644, XP002117881 Zusammenfassung, Seite 3635, Spalte 2, Abschnitt 2, Siehe Schema 1, Figur 1; Tabelle 1	1,2,4-7
X	CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER, Band 33, no Zusatz 1, 1997, Seiten S27-S30, XP002117882 Zusammenfassung	1,3
P,X	VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CHEST, Band 114, no.6, 1998, Seiten 1779-1781, XP002117894 Seite 1779, Abschnitt 1	10-15
X	EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 54; Beispiele 1-16; tabellen 1,2 Seite 13, Zeile 9 - Seite 16, Zeile 23; Ansprüche 1-10	1,2,4
X	EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16. August 1989(1989-08-16) Ansprüche 4,5	1,2,4
X	KOTRA, LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644, XP000867642 Zusammenfassung Seite 3635, Spalte 1 und 2 Schema 2 Tabelle 1	1,2,4

-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>XIANG, YUEJUN ET. AL.: "SYNTHESIS AND ANTI-HIV ACTIVITIES OF 2'-DEOXY-2',2''-DIFLUORO-BETA-L-RIBOFURANO SYL-PYRIMIDINE AND PURINE NUCLEOSIDES." BIOORG. MED. CHEM. LETT., Band 5, no.7, 1995, Seiten 743-748, XP002130446 Schema 2 Zusammenfassung; Tabelle 1</p>	1,2,4
X	<p>HERTEL, L. W. ET AL: "Synthesis, cytotoxicity and metabolism of the 2',2'-difluoro analogs of deoxyadenosine (dFdA) and deoxyguanosine (dFdG)" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1989), VOLUME DATE 1988. 8(5-6), 951-5. XP002130447 Schema 1 und 2 Zusammenfassung; Figu 1.</p>	1,2,4
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 124, no.8 19. Februar 1996 (1996.02.19) Columbus, Ohio, US: Zusammenfassung no 75742, ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" XP002130448 Zusammenfassung</p>	1,2,4
X	<p>& ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" SEMIN. ONCOL., Band 22, no 4 (Zusatz 11), 1995, Seiten 54-60 Zusammenfassung</p>	1,2,4
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19. Februar 1996 (1996.02.19) Columbus, Ohio, US; Zusammenfassung no. 75743, GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." XP002130449 Zusammenfassung</p>	1,2,4
X	<p>& GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." SEMIN. ONCOL., Band 22, no.4 (Zusatz 11), 1995, Seiten 61-67, Zusammenfassung</p>	1,2,4

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/ 00093

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

Siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 1 (1))(Juli 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT 99/00093

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1,4 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verwendungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verwendung der Verbindungen als Medikament zur Behandlung vom Lymphom (Lymphozytenproliferationsinhibitor) und Immunosuppressivum bei Transplantationen, der in Anspruch 4 spezifisch genannten Krankheiten, und der allgemeinen Idee die der Anmeldung unterliegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/ AT 99/00093

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: 1-5 (teilweise), 6-9,10 (teilweise), 11,12,13 (teilweise),14,15

Verwendung von Verbindungen der Formel I worin R1 substituiertes Cytidin oder Uridin ist, im Zusammenhang mit der Behandlung untengennanter Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammenstellungen, die diese Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, und eines oder mehrere Verbindungen die aus der Gruppe bestehend aus Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) ausgewählt sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Streckmittel oder ein Vehikel dafür enthalten.

2. Ansprüche: 1-5 (teilweise), 6-9, 10 (teilweise), 11,12,13 (teilweise),14,15

Verwendung von Verbindungen der Formel I worin R1 substituiertes Adenin oder Guanosin ist, im Zusammenhang mit der Behandlung untengennanter Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammenstellungen, die diese Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, und eines oder mehrere Verbindungen die aus der Gruppe bestehend aus Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) ausgewählt sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Streckmittel oder ein Vehikel dafür enthalten.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0345751 A	13-12-1989	JP 2032093 A	01-02-1990
EP 0184365 A	11-06-1986	AT 92499 T	15-08-1993
		AU 581269 B	16-02-1989
		AU 5055585 A	12-06-1986
		CA 1264738 A	23-01-1990
		CN 1020194 B	31-03-1993
		CY 1806 A	08-09-1995
		DE 3587500 A	09-09-1993
		DE 3587500 T	16-12-1993
		DK 549685 A,B,	05-06-1986
		EG 17765 A	30-08-1990
		ES 549547 A	01-08-1987
		GR 852858 A	28-03-1986
		HK 113693 A	29-10-1993
		HU 39188 A,B	28-08-1986
		IE 60328 B	29-06-1994
		IL 77133 A	31-01-1991
		JP 1912674 C	09-03-1995
		JP 6037394 B	18-05-1994
		JP 61148193 A	05-07-1986
		KR 8903426 B	20-09-1989
		KR 8903439 B	21-09-1989
		NZ 214364 A	29-11-1988
		PH 23172 A	19-05-1989
		PT 81559 A,B	01-12-1985
		US 5061793 A	29-10-1991
		US 5464826 A	07-11-1995
		ZA 8509008 A	29-07-1987
EP 0576227 A	29-12-1993	AU 4134793 A	23-12-1993
		BR 9302433 A	11-01-1994
		CA 2098876 A	23-12-1993
		CN 1084178 A	23-03-1994
		CZ 9301232 A	16-03-1994
		FI 932868 A	23-12-1993
		HU 64553 A	28-01-1994
		JP 6056877 A	01-03-1994
		MX 9303709 A	31-05-1994
		NO 932287 A	23-12-1993
		PL 299412 A	27-12-1993
EP 0328345 A	16-08-1989	US 4914028 A	03-04-1990
		CA 1339644 A	27-01-1998
		DE 68922507 D	14-06-1995
		DE 68922507 T	05-10-1995
		ES 2071653 T	01-07-1995
		JP 1246297 A	02-10-1989
		JP 2744454 B	28-04-1998

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)